

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

1127
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Odile NICOLAS-BERANGER

Interne du Centre Hospitalier de Nevers

Née le 15 Juillet 1943, à Poitiers (Vienne)

Présentée et soutenue publiquement le

196

Diagnostic
des grandes hyperéosinophilies sanguines
(A propos d'une observation personnelle)

Président : M. BERNARD, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Odile NICOLAS-BERANGER

Interne du Centre Hospitalier de Nevers

Née le 15 Juillet 1943, à Poitiers (Vienne)

Présentée et soutenue publiquement le

196

Diagnostic
des grandes hyperéosinophilies sanguines
(A propos d'une observation personnelle)

Président : M. BERNARD, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969



A MON MARI

A MES ENFANTS

LAURENT ET CÉCILE

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN BERNARD

Professeur de Clinique des Maladies du Sang
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*Nous avons trouvé dans son Service un
accueil sympathique pour la réalisation de
cette thèse.*

*Nous lui témoignons notre respectueuse
et profonde gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN TOULOUSE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Médecin, Chef de Service du Centre Hospitalier de Nevers

*Il nous a conseillé dans le choix de cette
thèse.*

*Qu'il trouve, dans ces quelques lignes,
l'expression de notre profonde admiration à
son égard et de notre sincère gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN MOREAU

Ancien Interne du Centre Hospitalier de Nevers

PLAN

Introduction

Chapitre I : Observation proprement dite. Examens complémentaires et tableaux

Chapitre II : Discussion

- A) Problèmes étiologiques posés à l'occasion de la découverte d'une hyperéosinophilie
 - 1) *Allergie*
 - a) Toxique
 - b) Médicamenteuse
 - c) Maladies allergiques
 - 2) *Parasitoses*
 - a) Distomatose
 - b) Ascariidiose
 - c) Autres parasitoses
 - d) Le phénomène de *Larva migrans*
- B) L'éosinophilie dans les maladies sanguines
 - 1) *Eosinophilie au cours des leucoses aiguës et chroniques*
 - 2) *Eosinophilie et maladie de Hodgkin*
 - 3) *La leucose à éosinophiles existe-t-elle ?*
 - 4) *Discussion à propos du diagnostic chez un enfant*
- C) Eosinophilie et collagénose
 - 1) *Les collagénoses en général*
 - 2) *La collagénose disséminée à éosinophiles (C.D.E.)*
- D) Eosinophilie et autres affections.
- E) Essai de synthèse

Conclusion

Bibliographie

INTRODUCTION

Le travail que nous nous proposons d'exposer porte sur une observation de grande polynucléose avec hyperéosinophilie.

L'intérêt de cette observation réside dans le fait qu'elle a posé et pose encore des problèmes étiologiques variés et qu'une seule thérapeutique, la 6 MP (Purinéthol), semble avoir une action tout au moins du point de vue subjectif.

A ce propos, rappelons brièvement le cycle des éosinophiles et leur rôle d'après ce qu'ont écrit M. GENTILLINI et J. HAZARD (*Entretiens de Bichat, Méd.*, 1964).

Les éosinophiles matures sont des cellules de 15 à 18 μ de diamètre avec un noyau en forme de bissac ou de fer à cheval étranglé au milieu, dont le cytoplasme contient de nombreuses granulation sphériques et réfringentes, même sans coloration (sang frais) et qui ont une affinité tinctoriale particulière pour l'éosine, colorant acide.

Les éosinophiles faisant partie des polynucléaires sont produits par la moelle et libérés dans le sang comme les autres polynucléaires. Ils y ont une durée de vie brève de quelques heures à quelques jours. Leur destruction a lieu dans les tissus, en particulier dans la paroi intestinale, les poumons, la rate, comme en témoigne la présence de cristaux de Charcot-Leyden qui ne sont autres que le produit de la désintégration nucléaire des éosinophiles dans les selles et les crachats.

Leur action physiologique est sous la dépendance d'une substance dite éosinotactique : l'histamine. L'histamine est libérée lors

de l'éclatement des mastocytes à l'occasion d'une agression mécanique, psychique ou immunitaire. Il s'ensuit une éosinopénie sanguine transitoire avec « feed back » médullaire et production accélérée d'éosinophiles au niveau de la moelle. Une fois la saturation tissulaire locale faite, le déversement médullaire qui continue, provoque une hyperéosinophilie retardée.

La régulation des éosinophiles s'effectue donc au niveau médullaire quant à sa production et au niveau tissulaire quant à sa destruction. Cependant, certaines hormones comme les corticoïdes et l'A.C.T.H., par stimulation du cortex surrénalien, ont un rôle éosinopéniant (test de Thorn).

L'éosinophile a un rôle moins spectaculaire que le neutrophile ; il n'en a pas moins un rôle fondamental et intéressant tant au niveau des pathologies allergique et parasitaire qu'au niveau de la pathologie sanguine et des collagénoses.

La discussion aura donc lieu entre ces quatre grands chapitres.

CHAPITRE I

OBSERVATION PROPREMENT DITE

Monsieur C... Georges, à l'âge de quarante et un ans en 1962, est trouvé au cours d'une visite du travail, porteur d'une hyperleucocytose à 13.000 globules blancs, dont 3 % d'éosinophiles. Ce malade est carrossier de son métier depuis vingt ans, il manipule souvent des peintures à base de benzène.

Il mesure 1,60 m et pèse 50 kg ; il est en parfait état général et ne se plaint de rien.

Dans ses antécédents, on peut noter une appendicectomie en 1948, des douleurs articulaires.

Il fume un paquet de cigarettes tous les trois jours et ne boit pas d'alcool.

Il n'a jamais quitté la France.

En 1963, lors d'un hémogramme de contrôle, il existe une hyperleucocytose avec 13.400 globules blancs, dont 21 % d'éosinophiles.

Ce n'est que fin 1963, début 1964, que l'on note l'apparition de signes cliniques. Tout d'abord, un épisode bronchitique avec toux sèche qui persistera plusieurs mois et une fébricule vespérale à 38° survenant par périodes de quinze jours. Au cours de l'année 1964, deux numérations révèlent successivement : 14.000 G.B. avec 29 % d'éosinophiles et 26.000 G.B. avec 28 % d'éosinophiles.

La première hospitalisation a lieu en octobre 1965, à l'Hôpital Saint-Louis, dans le Service du Professeur J. BERNARD. On voit, d'après les numérations successives, que l'hyperleucocytose augmente ainsi que l'éosinophilie absolue et relative (*Tableau I*).

L'examen, à cette époque, était normal, l'anamnèse retrouvait un amaigrissement récent de 5 kg environ, tandis que l'asthénie apparue fin 1964 devenait plus importante.

Bien que le diagnostic de parasitose soit envisagé, l'hypothèse d'une maladie sanguine ou d'une collagénose est retenue en priorité.

Afin d'éliminer la parasitose, un certain nombre d'examen est donc pratiqué : la recherche d'une distomatose, la recherche de parasites dans les selles plusieurs fois répétées seront toujours négatives. De même, plusieurs traitements d'épreuve : Entobex, Notézine, Déhydroémétine, furent sans résultats.

Le 11 juillet 1967, M. C... est hospitalisé dans le Service du Docteur TOULOUSE, à Nevers ; il se plaint de douleurs articulaires et thoraciques permanentes ; il est aussitôt transféré à Saint-Louis.

L'examen clinique a cette fois-ci changé, outre l'asthénie croissante qui oblige M. C... à abandonner son travail de carrossier, la fébricule vespérale intermittente est remplacée par une fièvre constante à 38° le matin et 39° le soir. Sont notées par ailleurs des varicosités érythrosiques des pommettes, des adénopathies inguinales assez importantes, mobiles, fermes et indolores, sans péri-adénite, ainsi qu'une splénomégalie ferme, homogène, horizontale, légèrement sensible à la palpation.

Les examens complémentaires sont orientés afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie sanguine ou de système.

Ces différents examens sont schématisés ci-après. On peut dire qu'ils seront grossièrement normaux.

Le 29 juillet 1967, un traitement à la dose de 50 mg/kg, soit 5 capsules d'hydroxy-urée, est institué. Il entraînera une diminution du chiffre absolu des globules blancs qui, de 10.500, tomberont à 13.000 globules blancs et du chiffre absolu des éosinophiles qui seront même augmentés en pourcentage.

En février 1968, le malade constate un œdème du bras gauche d'apparition brutale et de disparition brutale également en quarante-huit heures.

Le 30 juillet 1968, il revient en médecine pour asthénie et surtout pour une dyspnée d'effort avec œdème des bourses et des membres inférieurs d'apparition brutale.

A l'examen, outre l'hépto-splénomégalie bien palpable, on note une toux persistante, un cœur rapide, une grosse adénopathie axillaire gauche et une alternance de diarrhée liquide et de constipation. En scopie, le cœur est gros (V2). L'arc moyen gauche est allongé avec une légère saillie de l'auricule ; il existe un débord droit sans double contour ; la baryte est un peu déviée vers la droite. En O.A.D., il existe une saillie modérée de l'oreillette gauche qui n'est pas expansive.

En O.A.G., on note une hypertrophie ventriculaire gauche modérée et une hypertrophie ventriculaire droite plus importante ; il n'y a aucune calcification des orifices et la transparence thoracique est normale.

Le fond d'œil montre l'apparition d'un syndrome hémorragique.

L'électrocardiogramme est caractérisé par un axe à 60° et des troubles de la repolarisation dans les dérivations postéro-latérales avec des ondes T plates ou inversées ; l'espace PR est normal.

La digitaline et le lasilix firent régresser l'œdème, mais furent inefficaces sur la tachycardie qui resta à 100/mn sans aucun signe d'hyperthyroïdie.

Au cours de l'hospitalisation, le bras droit est atteint d'une poussée d'œdème transitoire après une semaine de prurit généralisé.

En octobre 1968, M. C... est finalement mis, sur les conseils du Professeur J. BERNARD, à un traitement par le Purinéthol, à la dose de 1/2 comprimé par jour en raison de quelques difficultés de tolérance au début.

L'amélioration est spectaculaire. M. C..., après trois mois de traitement, en janvier 1969, n'est plus essoufflé; il monte facilement ses deux étages, alors qu'il ne bougeait plus de son lit; il a repris 5 kg; les signes d'insuffisance cardiaque ont en partie disparu et, si le pouls est encore à 100/mn avec un léger souffle proto-diastolique méso-cardiaque et un rythme à trois temps à l'auscultation cardiaque, il n'a plus d'œdème ni splénomégalie, et l'hépatomégalie a bien diminué.

Du point de vue hématologique, il persiste une hyperleucocytose à 39.600 G.B. avec 48 % d'éosinophiles.

Dans cette observation, on voit donc que jamais l'hypothèse d'une parasitose n'a quitté notre esprit. Beaucoup de signes cliniques sont en sa faveur: l'hyperéosinophilie bien sûr, mais également les rash prurigineux avec œdème. Mais cependant, et c'est là le but de la discussion qui va suivre, il existe chez M. C... des adénopathies, une splénomégalie, une hépatomégalie et surtout des épreuves thérapeutiques négatives, ce qui nous porte à envisager le diagnostic d'une maladie sanguine ou une collagénose.

Examens complémentaires et tableaux

1) Examens sanguins :

Numération-formule. Etude de l'hémostase.

Urée. Vitesse de sédimentation.

Voir *Tableau I*.

— 9 octobre 1965 : Protides : 76,5 g/l.

Albumine : 33,5 g/l.

Globulines : 43 g/l :

α_1 : 4,5 g/l ;

α_2 : 8,5 g/l ;

β : 11,5 g/l ;

γ : 18,5 g/l.

— 4 août 1967 : Ionogramme :

Na : 138 mEq.

K : 4,2 mEq.

Cl : 101 mEq.

Réserve alcaline : 21 mEq.

Protides : 16,5 mEq ou 73 g/l.

2) *Myélogrammes :*

Voir *Tableau II*.

3) *Adénogramme :*

Voir *Tableau III*.

4) *Biopsies médullaires :*

- 17 juillet 1967 : ponction blanche.
- 2 août 1967 : biopsie de moelle iliaque : lésions granulomateuses polymorphes. Rechercher une maladie de Hodgkin, malgré le caractère négatif de la biopsie ganglionnaire (Docteur RIPAULT).
- 5 septembre 1967 : tissu médullaire peu abondant, mais évoquant davantage un processus inflammatoire qu'une affection hémopathique (Docteur CHOMÉ).

5) *Biopsie ganglionnaire :*

- 16 juillet 1967 : ganglion inguinal gauche. Aspect sensiblement normal (Docteur RIPAULT).

6) *Radiologie :*

- Squelette (27 juillet 1967) : la rate n'est pas visible, pas de lésions spécifiques du squelette (Docteur GLUCKMAN).
- Œsophage - estomac (26 août 1967) : transit œsophagien normal. Accentuation du plissement gastrique, présence de liquide d'hypersécrétion. Bulbe déformé et intolérant vraisemblablement ulcéreux (Docteur BISMUTH).
- U.I.V. (24 août 1967) : rein gauche normal ; à droite, les cavités pyélo-calicielles sont hypotoniques et toujours trop bien remplies. En conclusion, il semble s'agir d'une simple atonie des cavités pyélo-calicielles. Discrète empreinte prostatique sur le cliché à 25 mn (Docteur BISMUTH).
- Lymphographie (27 juillet 1967) (Docteur DESPREZ-CURELY) : aspect normal des réseaux le premier jour, mais sur les clichés tardifs, il existe une hypertrophie de la chaîne lombaire gauche, avec micro-lacunes, qui peut évoquer un Hodgkin, sans une hypertrophie des ganglions iliaques et inguinaux avec stase canalaire et suffusions péri-ganglionnaires évoquant un processus inflammatoire. L'aspect des ganglions lombaires est pathologique, mais aucune conclusion ne peut être tirée.
A signaler une splénomégalie importante, une densification diffuse de tous les éléments squelettiques, mais surtout au niveau du grill costal.
- Contrôle de lymphographie (7 août 1967) (Professeur agrégé BISMUTH) : les nouveaux clichés montrent un aspect superposable au niveau des chaînes lombaires gauches, tandis que l'aspect inflammatoire persiste sur les chaînes iliaques primitives et iliaques externes droites. On retrouve inchangée la densification squelettique.

7) *F.O.* :

- 9 novembre 1965 : F.O. normal.
- 2 août 1968 : une à deux fines suffusions qui signent l'apparition d'un syndrome hémorragique.

8) *Parasitologie* :

- 9 octobre 1965 : recherche de parasites dans les selles négative.
- 8 novembre 1965 : séro-diagnostic de distomatose : résultat négatif.
- 13 décembre 1966 : essai de traitement par la Notézine (corticoïdes ajoutés en raison de plaques urticariennes et d'une diarrhée due à l'intolérance à la Notézine).
Séro-diagnostic après traitement : résultat négatif.
- 27 juillet 1967 : examens de selles répétés négatifs.

9) *Etude de l'hémostase* :

- Temps de saignement (20 juillet 1967 - méthode de Duke) : 3 mn 30 s.
- Résistance capillaire en cmHg : ventouse : 10 cmHg.
- Plaquettes : 240.000/mm³.
- Rétraction du caillot normale.
- Temps de coagulation : 10 mn 30 s.

	<i>Malade</i>	<i>Témoin</i>	<i>% de la normale</i>
— Temps de Quick	17''6	14''6	68 %
— Prothrombine résiduelle du sérum	55''	55''	
— Proaccélérine	23''	22''	90 %
— Proconvertine et facteur Stuart	32''	24''	35 %
— Prothrombine vraie ...	21''	20''	90 %
— Temps de thrombine ..	16''2	16''2	
— Fibrinogène	4 g/litre		

TABLEAU I

DATE	G.R.	Hb G/100	G.B.	Polynucléaires Lympho			Grands Mono.	Mono.	Plaquettes	Réticu- locytes	VS	Urée
				N	E	B						
1962			13.000		3 %							
1963			13.400		21 %							
1964			14.000		29 %							
"			26.000		28 %							
27.7.65			45.000	50 %	42 %							
5.8.65			38.000	25 %	57 %							
30.9.65			92.000	60 %	29 %							
8.10.65	4,54 M	14	56.000	40 %	57 %	3 %			500.000	1 %		
6.11.65	4,15 M	13	48.900	23 %	69 %	2 %	4 %	2 %	340.000		34-72	0,27
17.11.65	3,88 M	11	42.000	69 %	25 %	2 %	2 %	2 %				
7.12.65	4 M		80.000	61 %	28 %							
27.12.65	4,25 M		70.000	42 %	46 %							
26.1.66	4 M		80.000	55 %	40 %				280.000		18-43	
28.2.66	4,5 M		74.000	60 %	23 %				250.000			
25.4.66	4,5 M		120.000	44 %	45 %							
17.9.66	4,1 M		53.000	25 %	69 %						26-52	
6.7.67	4,5 M		112.600	24 %	72 %				79.000			
14.7.67	3,18 M	9,5	105.000	20 %	77 %	3 %						
25.7.67		12	116.000	30 %	69 %	1 %			200.000	2 %		
4.8.67		10,5	54.000	27 %	62 %	9 %		2 %	120.000			0,35
25.8.67		7,5	20.400	4 %	81 %	15 %			40.000			
28.8.67		9	13.000	1 %	89 %	9 %		1 %	40.000			
30.8.67		8,75	8.200	11 %	81 %	6 %		2 %	40.000			
25.12.67	4,05 M		65.000	39 %	53 %				63.000			
23.2.68	4,4 M		61.600	22 %	68 %				34.000		42-77	
18.6.68	3,7 M		72.200		66 %						40-80	
31.7.68	3,5 M	9,1	79.700	37 %	50 %	12 %		1 %	100.000		65-82	0,31
24.10.68	3,10 M	8,5	76.000	29 %	63 %	4 %	1 %	2 %	164.000		13-30	0,80
25.1.69	4,2 M		36.900	44 %	48 %							

TABLEAU II : Myélogrammes

DATE	8.10.65	14.7.67	27.7.67	4.8.67	22.8.67	1.8.68
Richesse cellulaire	riche	riche	riche	normale	normale	très riche
<u>SERIE ROUGE</u>						
- Proérythroblastes						
- Erythroblastes Baso	3 %			1 %		1 %
- " Polychroma.	4 %	0,5 %	10 %	2 %	6 %	5 %
- " Acidophiles	16 %	10 %	12 %	13 %	10 %	2 %
<u>SERIE BLANCHE</u>						
- Hémoblastes			1 %	26 %	3 %	
- Myéloblastes neutrophiles		5 %	3 %	2 %	9 %	0,5 %
- Promyélocytes "	8 %	14 %	9 %	5 %	6 %	1 %
- Myélocytes "	6 %	7 %	1 %	4 %	4 %	12 %
- Métamyélocytes "	7 %	7 %	4 %	4 %	4 %	7 %
- Polynucléaires "	25 %	13 %	15 %	19 %	18 %	33,5 %
- Promyélocytes éosinophiles	5 %	5 %	4 %			
- Myélocytes "	7 %	6 %			1 %	3,3 %
- Métamyélocytes "	7 %	5 %	3 %	3 %	4 %	7 %
- Polynucléaires "	10 %	21 %	38 %	12 %	24 %	31,5 %
- " basophiles						
- Lymphocytes				3 %	8 %	2,5 %
- Monocytes						
- Plasmocytes	2 %			6 %	3 %	1,5 %
- Histiocytes						
- Mégacaryocytes	normal	présence	présence	rare	normal	présence

TABLEAU III : Adénogrammes

	18.7.67	31.8.67	1.8.68
- Lymphoblastes		1 %	10 %
- Prolymphocytes			20 %
- Lymphocytes	73 %	91 %	10 %
- Monocytes			0,5 %
- Plasmocytes		1 %	
- Cellules réticulaires		1 %	
- Myélocytes éosinophiles	1 %		
- Polynucléaires neutrophiles	5 %	1 %	29 %
- Polynucléaires éosinophiles	21 %	5 %	29 %
- Polynucléaires basophiles			1 %
- Mastocytes	quelques rares	assez nombreux	

CHAPITRE II

DISCUSSION

A. — PROBLEMES ETIOLOGIQUES POSES A L'OCCASION DE LA DECOUVERTE D'UNE HYPEREOSINOPHILIE

Devant toute éosinophilie sanguine, il faut penser avant tout à une allergie toxique ou médicamenteuse, et à la possibilité d'une parasitose.

1) Allergie

a) Toxique

L'éosinophilie fait ici partie de la pathologie professionnelle. La plupart du temps, la découverte de cette hyperéosinophilie est le fait d'un examen sanguin systématique et c'est la recherche du toxique qui donne l'explication. Cette recherche peut être longue et difficile, il n'en est pas moins vrai que deux grandes étiologies sont fréquentes : les radiations ionisantes et le benzol [1]. Il est curieux de constater que ces deux intoxications sont également reconnues comme facteur étiologique de la leucose aiguë, lympho ou myéloblastique.

Notre malade était et est encore carrossier, et il a manipulé des peintures à base de benzène. Bien que l'intoxication ait cessé depuis

longtemps, on constate que cette étiologie ne peut être valablement retenue dans ce cas ; l'hyperleucocytose et les pourcentages d'éosinophiles obtenus ne peuvent en aucun cas être le fait du benzène, d'autant plus que la clinique retrouve un gros foie et une splénomégalie qui ne peuvent être provoqués par l'intoxication.

Signalons cependant que le benzène aurait pu être une des circonstances révélatrices ou même favorisantes, mais ceci n'est pas prouvé.

b) Médicamenteuse

C'est la longue énumération de tous les médicaments capables de provoquer une maladie allergique ou une maladie sérique.

Evidemment avec l'or, l'arsenic et l'iode [5], les premiers cas ont été décrits. Les traitements par l'I.N.H., le P.A.S. ou les sulfamides ont pris le relais. Les pénicillines restent à l'heure actuelle les grandes allergisantes. On retrouve également dans cette liste, les traitements antimétaboliques.

Deux produits employés couramment risquent de passer inaperçus : le sérum antitétanique et les extraits hépatiques, utilisés en particulier chez l'enfant et le nourrisson dans les diarrhées avec dénutrition.

L'éosinophilie est alors modeste et ne s'accompagne généralement pas de grande hyperleucocytose ni d'autres manifestations d'allergie (urticaire, œdème de Quincke).

c) Maladies allergiques

Le diagnostic ne prête guère à discussion ici. Si un pourcentage de 5 à 10 % est fréquemment rencontré chez l'asthmatique, au moment d'une crise d'asthme ce pourcentage peut s'élever jusqu'à 50 ou 60 % ; le diagnostic n'a aucune difficulté à se faire alors. L'eczéma, l'urticaire, certains prurigo s'accompagnent d'éosinophilie également [1]. Certaines pleuro-pneumopathies aboutissant à la pleurésie dite à « éosinophiles », portant ce nom du fait d'une hyperéosinophilie locale du liquide de plevre, peuvent également s'accompagner d'éosinophilie sanguine [5].

Ceci a un très grand intérêt théorique et physio-pathologique, mais n'ajoute rien quant à la découverte d'une hyperéosinophilie isolée avec hyperleucocytose.

2) Parasitoses

Autant les maladies allergiques n'avaient qu'un intérêt restreint dans la démarche à suivre pour découvrir l'étiologie des grandes hyperéosinophilies, autant les maladies parasitaires auront un intérêt considérable tant par leur fréquence et leur diversité, que par la difficulté de leur diagnostic.

Il est essentiel qu'une parasitose, réputée allergisante, soit éliminée avant d'envisager les autres diagnostics d'hyperéosinophilie.

Nous insisterons, ici en France, sur l'importance de la distomatose et de l'ascaridiose. Nous envisagerons ensuite d'autres parasitoses, en particulier pour les malades ayant voyagé hors de France. M. Georges C... n'a jamais quitté la France, rappelons-le. Nous terminerons en parlant de l'important phénomène de *Larva migrans*.

a) Distomatose

Elle a en France un grand intérêt. Elle peut être asymptomatique et n'être révélée que par le séro-diagnostic, l'examen répété des selles à la recherche d'œufs de douves ou par l'examen du liquide recueilli par tubage duodénal.

Ce n'est généralement pas dans le cresson qui orne notre « steak-frites » que réside le danger de contamination, mais dans le cresson de rivière ou dans le pissenlit. L'anamnèse retrouvant ce détail permettra de faire orienter les recherches de laboratoire dans ce sens.

Pour bien comprendre le sens de cette éosinophilie, il faut signaler que les parasites capables d'élever l'éosinophilie doivent avoir un cycle tissulaire formant l'agression qui fera libérer l'histamine des mastocytes détruits, comme nous l'avons rappelé dans notre introduction [7].

C'est donc pendant sa phase tissulaire que la douve donnera une hyperéosinophilie, c'est-à-dire la période où, cliniquement, nous assisterons à une fièvre résistante aux antibiotiques, et où il existera une douleur au niveau de l'hypochondre droit sans hépatomégalie [1].

A cette phase, l'adulte de *Fasciola hepatica* n'est pas encore en place dans les canaux biliaires et, par conséquent, les examens coprologiques et le tubage duodénal n'auront d'intérêt que plus tard, à la phase adulte ; c'est pour cela qu'il faut savoir être patient et répéter les examens de selles.

Par contre, le séro-diagnostic pourra être positif à la phase larvaire de la maladie. Les techniques de séro-diagnostic sont très sensibles et très spécifiques ; il s'agit de réactions de fixation du complément, le réactif antigénique étant constitué par un extrait aqueux de *Fasciola hepatica* privé de sa fraction acétono-soluble [15].

Quant à l'intra-dermoréaction à l'antigène distomien, nous ne la pratiquerons pas pour différentes raisons : d'abord, elle n'est pas aussi spécifique et précise que le séro-diagnostic et elle peut être mal interprétée par de fausses réactions positives. D'autre part, si la réaction est négative, elle agit sur le séro-diagnostic qui, lui, très sensible, deviendra positif pour des mois, voire des années. L'intra-dermo-réaction doit être abandonnée, car elle n'apporte rien de plus que le séro-diagnostic qui pourra être répété autant de fois que l'on voudra s'il n'a pas été fait d'intra-dermoréaction.

Il reste après cela un autre moyen de faire le diagnostic de distomatose : c'est le traitement d'épreuve à l'émétine.

Cette méthode indirecte n'a de valeur que si tous les autres examens complémentaires de distomatose sont négatifs et que si l'on assiste à une diminution valable et constante de l'éosinophilie.

A posteriori, si le traitement est efficace, on parle de distomatose à sérologie négative, mais ce traitement d'épreuve n'est nullement spécifique. Il faut savoir cependant que le traitement par l'émétine est remarquablement efficace sur la forme tissulaire de distomatose, c'est-à-dire au début de la parasitose, mais qu'il est beaucoup moins efficace, voire inefficace, une fois la forme adulte installée dans les canaux biliaires.

Tout ceci doit faire discuter le diagnostic en fonction de la clinique, très différente selon les stades.

b) Ascariidiose

L'*Ascaris lombricoïdes* est un nématode de grande taille. L'œuf embryonné absorbé traverse la paroi de l'estomac pour gagner le foie, le cœur droit, le poumon, afin d'être redégouté et vivre en adulte dans l'intestin.

Il a donc un cycle tissulaire et l'éosinophilie qui apparaît en quinze jours à trois semaines peut persister pendant des mois. C'est un parasite très répandu, et tous les pédiatres ont vu des ascaris par paquets être éliminés par les selles d'enfants ayant des troubles digestifs inexpliqués. Les appendicites et les occlusions chez l'enfant, dues à des ascaris, sont bien connues.

Le diagnostic sera fait par la découverte d'œufs dans les selles. Il faudra toujours attendre que l'ascaris soit adulte, dont la recherche peut être négative au début. La cuti-réaction à l'antigène ascaridien donnera une réponse en trente minutes. Nous reparlerons de cette cuti-réaction dans l'important phénomène de *Larva migrans*.

Le traitement est constitué par la *pipérazine* et ses sels, en particulier, la *notézine* à la dose de 6 mg/kg/24 h pendant dix à quinze jours, en associant des antihistaminiques pour limiter les réactions allergiques dues à la destruction des larves dans les tissus.

c) Autres parasitoses

Nous citerons d'abord les parasitoses plus rarement rencontrées en France, ou de contamination lointaine, et nous insisterons sur deux parasites unicellulaires auxquels il faut penser, en particulier chez l'enfant.

Dans les plathelminthes, nous constatons que le groupe des cestodes : les *tænia*, l'*Hymenolepis nana* et le botriocéphale, n'a pas de cycle tissulaire et que, théoriquement, il ne doit pas y avoir d'éosinophilie (J.P. SOULIER). En fait, elle peut exister légèrement (de 5 à 8 %), surtout chez l'enfant sans que l'on puisse expliquer ce phénomène.

Par contre, à l'état larvaire, les cestodes ont une phase tissulaire ; c'est surtout l'animal et accidentellement l'homme qui est contaminé. Le plus redoutable est la larve du *Tænia echinococcus granulosus* qui existe à l'état adulte chez le chien, mais qui chez l'homme n'est que larvaire, provoquant le kyste hydatique du foie. L'augmentation des éosinophiles n'est décelée qu'à la phase d'invasion et est généralement modérée. Il n'existe qu'un traitement chirurgical. Ici, la clinique est bien particulière et le pronostic sombre.

Les plathelminthes, du groupe trématode, ont déjà été étudiés au chapitre « Distomatose » et nous n'insisterons pas sur les schistosomes, la symptomatologie bilharzienne étant très évocatrice, d'autant qu'elle n'existe pas en France. De toute façon, l'éosinophilie n'est importante qu'au début de la maladie et disparaît très vite. Actuellement, un seul traitement est efficace : l'*Ambiolar*.

Les némathelminthes ou vers ronds ont tous, sauf l'oxyure et le trichocéphale, un cycle tissulaire permettant d'expliquer l'éosinophilie. Nous connaissons déjà l'ascaridiose, l'ankylostome se voit dans les mines et donne une anémie, et une forte éosinophilie avec hyperleucocytose ; c'est une parasitose très répandue dans les pays chauds mais qui, en France, est considérée comme maladie professionnelle.

L'anguillulose est exceptionnelle en France et est comparable à l'ankylostomose. La trichinose est rare en France, du fait de la bonne cuisson de la viande de porc. Quant aux filaires, elles n'existent pas en France et l'infestation ne vient que des pays chauds.

Après cette revue des parasites aussi bien en France qu'ailleurs, il est bien évident que pour une recherche de l'étiologie d'une hyperéosinophilie, il ne va pas être demandé d'éliminer toutes ces parasitoses.

Nous insisterons simplement sur le fait que, et surtout chez l'enfant, la toxoplasmose est responsable de certaines éosinophilies. Nous aurons l'occasion de discuter ce problème à propos de l'observation d'un enfant.

Les lamblases intestinales, malgré l'absence de cycle tissulaire, peuvent également donner une éosinophilie [1]. Ceci ne semble

pas s'expliquer ; peut-être s'agit-il de la libération de substances qui traversent l'intestin et qui sont éosinotactiques ?

d) Le phénomène de « Larva migrans »

C'est en 1952 que BEAVER définissait le phénomène de *Larva migrans* comme étant une migration prolongée de larves dans des tissus autres que la peau.

Ce phénomène s'accompagne de signes cliniques ; l'état général s'altère du fait d'une fièvre aberrante sans allure thermique nette et d'une anorexie. Il existe des douleurs articulaires et musculaires.

Les manifestations cliniques sont de trois ordres : abdominales, nerveuses et respiratoires [15] :

- abdominales, par des douleurs pseudo-appendiculaires et surtout hépatiques avec parfois un ictère. Il existe une hépatomégalie et parfois des douleurs de type pancréatique ;
- nerveuses, car souvent existent une torpeur, des céphalées, des troubles psychiques, mais parfois un tableau de méningite fait pratiquer une ponction lombaire qui ne décèle qu'une légère lymphocytorrhachie et protéinorrhachie. On a même décrit des troubles épileptiformes ;
- pulmonaires, elles sont représentées par ce qu'il est habituel de décrire sous le nom d'« infiltrats labiles de Loeffler » ou « maladie de Loeffler » [9, 10].

Ce syndrome consiste en l'association d'une éosinophilie et d'une atteinte pulmonaire constituée cliniquement par une toux fébrile avec dyspnée sans aucun rôle pulmonaire. La radio met en évidence des opacités pommelées, rappelant parfois une miliaire à gros grains, ayant comme particularité leur labilité et leur fugacité, ce qui permet ainsi de faire le diagnostic. Il semble qu'il faille reconnaître dans ces manifestations des phénomènes d'hypersensibilité.

Ainsi constitué, le phénomène de *Larva migrans*, avec son cortège clinique, reconnaît comme première cause : l'ascaridiose. Il arrive, en effet, que la larve d'*Ascaris lumbricoïdes* n'arrive pas à l'état adulte et ne reste que de localisation viscérale.

Généralement, ce sont d'autres larves d'ascaris d'animaux qui provoquent le phénomène de *Larva migrans* : *Toxocara cati*, *Toxocara canis*...

L'anguillulose peut également donner un phénomène de *Larva migrans*, de même que la trichinose, mais de façon plus directement visible, par la biopsie musculaire.

Tout ce que nous venons de dire est très important, par le fait qu'il sera très difficile d'éliminer le phénomène de *Larva migrans* dans l'étiologie d'une grande éosinophilie, alors même que l'on est plus volontiers attiré vers le diagnostic de maladie hématologique ou de système.

En fait, notre malade n'entre pas dans cette discussion pour plusieurs raisons.

Il a une hyperleucocytose considérable incompatible avec une parasitose, des adénopathies, une splénomégalie, une atteinte cardiaque d'une part, et d'autre part toutes les recherches parasitaires faites à plusieurs années d'intervalle et les traitements antiparasitaires ont tous été infructueux.

Il faut cependant reconnaître qu'il a des signes pulmonaires avec toux persistante et que les images pulmonaires qui ne sont en fait que le résultat de l'atteinte cardiaque pourraient être interprétées comme des infiltrats labiles.

Le diagnostic pourrait donc se discuter si l'éosinophilie absolue n'était aussi massive.

B. — L'EOSINOPHILIE DANS LES MALADIES SANGUINES

Les distinctions seront subtiles selon l'intensité de l'hyperéosinophilie ou selon la maturité des éléments.

Le problème de la situation nosologique de certaines éosinophilies parmi les maladies du sang est parfois très difficile, et l'hésitation entre maladie sanguine et collagénose reflète bien les divergences d'opinion.

Nous allons étudier, dans un premier chapitre, les leucoses aiguës et chroniques. Le second chapitre sur la maladie de Hodgkin essayera de montrer l'importance de l'éosinophilie dans le diagnostic de cette maladie. Nous poserons dans un troisième chapitre le problème de l'existence de la leucose à éosinophiles, aiguë ou chronique.

Après avoir exposé l'observation d'un enfant, nous essayerons de tirer quelques conclusions sur l'éosinophilie au cours des maladies sanguines.

1) Eosinophilie au cours des leucoses aiguës ou chroniques

La présence d'éosinophiles au cours des leucoses aiguës n'est pas un phénomène rare. Bien souvent, une éosinophilie parfois importante marque le début d'une authentique leucose, en général myéloblastique [2] qui, par la suite, se comportera dans son évolution comme toute autre leucose myéloblastique. Les éléments sont alors normaux avec hyperplasie de la lignée éosinophile dans la moelle, mais sans hiatus leucémique ; leur pourcentage est souvent important, mais ils ne participent pas au processus leucosique.

Au cours des leucoses aiguës lympho ou myéloblastiques, de fortes éosinophilies avec des formes jeunes mais sans anomalies nucléocytoplasmiques peuvent se rencontrer. Celles-ci ne sont en fait que le reflet de la réaction de l'organisme vis-à-vis de la thérapeutique. C'est le cas de la 6 MP (Purinethol) qui peut entraîner des poussées de fortes éosinophilies. En dehors des effets thérapeutiques, lors des leucoses aiguës, la présence d'éosinophiles n'est pas très importante et elle est rare.

Le cours évolutif de la leucose n'est pas modifié et BEYLOT considère que, seules parmi les manifestations viscérales, les manifestations pulmonaires semblent plus fréquentes.

La leucémie myéloïde chronique, comme les leucoses aiguës, peut voir une réaction éosinophilique précéder de peu son acutisation. Cependant, là encore, la thérapeutique peut jouer un rôle et en particulier la radiothérapie splénique.

La leucose chronique vraie à éosinophiles est rare : une sur mille leucoses myéloïdes, d'après J.P. SOULIER. L'observation princeps fut décrite par STILLMAN, en 1912.

BOUSSER se demande si elle existe vraiment, étant donné les erreurs possibles d'interprétation vis-à-vis de la thérapeutique d'une part, et d'autre part vis-à-vis de la collagénose disséminée à éosinophiles dont le tableau est voisin.

En faveur de la leucémie chronique à éosinophiles, on peut avancer des arguments d'ordre histologique, en la comparant à la leucémie chronique à neutrophiles.

Le premier argument d'ordre cytologique tient au fait que l'augmentation du nombre des éosinophiles se fait rapidement, d'une part pour atteindre un chiffre sinon relatif du moins absolu important, et que, d'autre part, il existe des formes jeunes d'éosinophiles jusqu'au stade promyélocyte, et dans la moelle où cette lignée est hypertrophiée, et dans le sang où il existe une myélémie à éosinophiles.

Le deuxième argument d'ordre évolutif, par comparaison avec la leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles, se défend par le fait qu'il existe, en dehors de l'altération de l'état général, une splénomégalie bien sûr, mais surtout des adénopathies qui semblent plus caractéristiques de cette forme, avec histologiquement une hyperplasie leucémique éosinophile [4].

L'évolution serait calquée sur celle de la myéloïde à neutrophiles avec acutisation donnant une véritable leucose aiguë à éosinophiles immatures et monstrueux. Elle serait cependant un peu plus longue que la myéloïde à neutrophiles : quatre ans et demi environ.

2) Eosinophilie et maladie de Hodgkin

Nous serons brefs sur ce sujet, car généralement il n'y a pas de diagnostic différentiel à envisager avec la collagénose disséminée à éosinophiles.

Nous soulignerons cependant que l'éosinophilie est un des éléments importants en faveur du diagnostic. Si l'on sait répéter les

hémogrammes, on la retrouve dans environ 50 % des cas, à des taux généralement peu importants de l'ordre de 10 à 15 % de la formule sanguine.

Elle n'a pas de valeur péjorative quant à l'évolutivité de la maladie.

Nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, de documents sur les grandes éosinophilies amenant à envisager le diagnostic de maladie de Hodgkin.

Nous avons le souvenir personnel de deux malades fébriles avec des adénopathies évoquant une maladie de Hodgkin. L'hémogramme nous surprit, sans cependant nous faire écarter le diagnostic de Hodgkin ; l'hyperleucocytose était modérée, de l'ordre de 10 à 12.000 G.B., mais l'éosinophilie atteignait des taux de 40 à 50 %.

La maladie de Hodgkin fut confirmée quelque temps plus tard par la lymphographie et les biopsies ganglionnaires.

J.P. SOULIER fait la relation entre éosinophilie et atteinte cutanée des réticulopathies. La forme érythrodermique du mycosis fongoïde et l'atteinte cutanée des leucémies lymphoïdes peuvent également présenter une éosinophilie à l'hémogramme.

Nous ajouterons que, dans le Hodgkin, non seulement nous croyons que l'éosinophilie se rencontre dans les atteintes cutanées, mais encore dans certaines atteintes viscérales, en particulier dans l'atteinte hépatique.

Nous reverrons ce problème à propos des néoplasies viscérales rénales et hépatiques.

3) La leucose à éosinophiles existe-t-elle ?

Nous avons vu que les arguments que l'on pouvait opposer en faveur de son existence en tant que leucose aiguë à éosinophiles ou en temps que leucose chronique à éosinophiles, sont sujets à critiques.

Pour BOUSSER, cette conception de leucose à éosinophiles n'existe pas.

Il y a de grandes éosinophilies leucémoïdes sans réaction myéloblastique médullaire d'une part et, d'autre part, les éosinophiles comme les basophiles peuvent avoir des fluctuations en nombre au cours des leucoses.

La thérapeutique entre en ligne de compte et les leucémies myéloïdes à éosinophiles évoluant comme des leucémies myéloïdes à neutrophiles, ne sont en fait que des collagénoses disséminées à éosinophiles évoluant de façon subaiguë.

4) Discussion à propos du diagnostic chez un enfant

En décembre 1968, le petit Laurent P., né le 19 avril 1964, a des adénopathies qui feront découvrir une éosinophilie de l'ordre de 20 %, sans hyperleucocytose.

Il sera hospitalisé en pédiatrie, à l'Hôpital de Nevers, le 17 juin 1969, car cette éosinophilie persiste malgré un état général bien conservé. Il n'a aucun antécédent allergique, il n'y a pas d'intoxication médicamenteuse et toutes les recherches parasitaires ont été sans résultats. Or, nous trouvons au cours de l'hospitalisation deux explications à cette éosinophilie : d'une part, un séro-diagnostic de toxoplasmose positif au 1/1.000^e et, d'autre part, un granulome éosinophile à l'examen d'une lacune de la partie inférieure du fémur gauche.

Examens complémentaires :

- N.F.S. : 4.430.000 globules rouges ; Hb : 11,3 g/100 ml ; V.G. : 0,85. 6.900 globules blancs ; P.N. : 23 % ; P.E. : 47 %.
- Urée sanguine : 0,32 g/l.
- V.S. : 16-34.
- Plaquettes : 225.000.

Radiographies :

- C.P. : I.T.N.
- Squelette vérifié deux fois ; la seconde fois, existence d'une lacune osseuse au niveau du fémur gauche.
- Urines : normales.
- Electrophorèse des protides : normale.
- Immuno-électrophorèse du sérum et des urines : normale.
- Tests de Waaler-Rose et latex : négatifs. V.M.A. : normales.
- E.C.G. et F.O. : normaux.
- Séro-diagnostic de distomatose : négatif.
- Examen parasitologique des selles : nombreux œufs de trichocéphales.
- Transit du grêle : normal.
- Myélogramme normal avec 8,5 % de blastes, mais sans anomalies nucléaires.

- Pas de cellules de Hargraves, ni dans le sang, ni dans la moelle.
- Biopsie d'une adénopathie sus-claviculaire gauche (Docteur CHEVALLEY) : absence de malignité structurale ou cytologique.
- Biopsie de la géode du fémur gauche (Docteur CHEVALLEY) : malgré l'absence d'organisation franchement focalisée, il existe des éléments suffisants pour porter le diagnostic de granulome éosinophile.

Nous avons évoqué chez cet enfant la possibilité d'une leucose aiguë avec réaction éosinophilique prémonitoire, comme cela est fréquent. Nous avons également pensé à une leucose aiguë à éosinophiles, mais l'état général était bien conservé et il n'existait pas d'anémie.

Devant les résultats des examens complémentaires, nous nous sommes demandé la part de responsabilité qui incombait à la toxoplasmose. Il est sûr que quelquefois celle-ci peut provoquer des éosinophilies, mais elles sont généralement modestes. Il nous semble plus vraisemblable, comme le pense FENDLER à propos des cancers viscéraux, que le granulome éosinophile, déterminant une sorte d'agent agressif étranger appelant et mettant en mouvement des éosinophiles par phénomène allergique et local, puisse provoquer par diffusion une éosinophilie sanguine.

Dans le cas de M. C..., avant de parler d'éosinophilie d'origine purement hématologique, il a fallu que le bilan complet soit entrepris non seulement dans le sens d'une maladie allergique médicamenteuse, mais surtout parasitaire. Ensuite, sans vouloir s'attarder sur le diagnostic de leucose à éosinophiles, qui pour BOUSSER n'existe pas, il faut envisager la possibilité bien plus vraisemblable, comme nous le verrons, d'une collagénose, en particulier la collagénose disséminée à éosinophiles (C.D.E.).

C. — EOSINOPHILIE ET COLLAGENOSE

Nous aurions facilement tendance à dire que tout ce qui n'est pas allergique, parasitaire ou hématologique, fait partie du domaine des collagénoses, par élimination. Il n'en est rien pour diverses raisons. Tout d'abord, parmi les grandes collagénoses, deux seu-

lement peuvent s'accompagner très inconstamment d'éosinophilie : ce sont la périartérite noueuse et les dermatomyosites. Ensuite, en 1956, ENGFELDT et ZETTERSTROM décrivirent la collagénose disséminée à éosinophiles (C.D.E.) qui comporte une détermination viscérale multiple avec une évolution maligne.

Cette situation nosologique particulière mérite cependant quelques réserves du fait d'états cliniques peu différents dans leur symptomatologie et décrits bien avant.

C'est en 1932 que LOEFFLER décrivait un syndrome d'infiltrats pulmonaires labiles d'origine allergique, déterminé par la tuberculose. En 1936, LOEFFLER rectifiait ses premières données ; en effet, non seulement la tuberculose n'était pas seule en cause, mais elle l'était en fait rarement, sinon pas du tout. Ce syndrome labile se voyait reconnaître certaines formes chroniques avec atteintes viscérales, en particulier cardiaque, appelée maladie de Loeffler ou endocardite fibroblastique de Loeffler avec éosinophilie.

1) Les collagénoses en général

Cachexie fébrile, douleurs souvent effroyables, nodules cutanés ou hypodermiques, atteinte neurologique faite de multinévrites, atteintes coronarienne et surtout rénale font de la périartérite noueuse une maladie bien individualisée.

La biopsie montrera la médianécrose fibrinoïde avec granulome adventitial des artérioles qui ne laissera aucun doute.

L'éosinophilie, que l'on rencontrera dans 20 % des cas d'après F. SIGUIER, 25 % des cas pour GENTILLINI et HAZARD, reste modérée et n'a que peu de valeur diagnostique étant donné l'abondance des signes cliniques.

Cependant il peut s'agir d'un tableau clinique bien différent avec fièvre au long cours et signes neurologiques.

La découverte de l'éosinophilie est un élément en faveur du diagnostic, que l'on pourra envisager avant le résultat de la biopsie musculaire.

Pour J. DEBRAY, l'éosinophilie, au cours de la périartérite noueuse, est variable et fluctue en fonction des localisations respi-

ratoires. Nous rejoignons par là les problèmes diagnostiques avec l'endocardite fibroblastique et la collagénose disséminée.

Devant une fièvre, une altération de l'état général avec amaigrissement, une atteinte de la musculature des ceintures et des manifestations cutanées, on est en droit de penser à la dermatomyosite. Il peut exister une éosinophilie dans d'authentiques formes de cette affection.

Cette éosinophilie est très controversée et n'atteint guère plus de 10 %. Pour J. BEYLOT, elle peut atteindre 70 %. Il faut noter que l'éosinophilie se rencontre plus volontiers dans les atteintes dermatologiques chroniques, soit au cours de la poïkilodermie pure de Pedges-Jacobi, soit au cours de la poïkilo-dermato-myosite de Pedges et Clegeat. Nous voyons là avec quelle facilité les atteintes cutanées, comme les atteintes pulmonaires, hépatiques et rénales donnent une éosinophilie.

Nous rapprocherons de ces formes cutanées la forme œdémateuse de Hardy dans la sclérodermie, qui par beaucoup de points entre en discussion avec les formes cutanées de dermatomyosite.

2) La collagénose disséminée à éosinophiles

De détermination multi-viscérale et d'évolution maligne, la C.D.E., décrite en 1956 par ENGFELDT et ZETTERSTRÖM, comprend des lésions anatomiques d'un type particulier.

L'affection peut se voir à tout âge avec un maximum vers cinquante ans. Les manifestations variées évoquent une collagénose. Tout d'abord, c'est le système respiratoire qui est le plus fréquemment touché, avec de pseudo-crisis d'asthme. L'atteinte pulmonaire peut revêtir l'aspect des infiltrats labiles de Loeffler, comme le signale J.P. SOULIER. En outre, l'atteinte cardiaque paraît constante, touchant les trois tuniques. BOUSSER insiste sur l'atteinte endocarditique ; HARDY et ANDERSON la confondent avec l'endocardite fibroblastique de Loeffler. D'après les vérifications anatomiques qu'ils ont pu faire, l'endocarde était tapissé d'un thrombus organisé, au niveau du ventricule gauche. SPARREVOHN insiste sur l'atteinte du système réticulo-endothélial, avec hépato-splénomégalie. Les adénopathies ne sont pas rares et sont diffuses.

Il existe, en outre, une altération de l'état général fait d'amai-grissement, de fièvre, d'œdèmes labiles et d'exanthèmes avec myalgies.

Ce syndrome a été décrit sous plusieurs noms :

- multiviscérite idiopathique, à cellules éosinophiles disséminées (TURIAF);
- lésions viscérales disséminées avec éosinophilie (ZUELGER et APT).

L'atteinte rénale, faite de protéinurie et parfois d'hypertension artérielle, est semblable à celle de la périartérite noueuse.

L'atteinte cutanée est polymorphe et se traduit par du prurit, de l'urticaire, des érythèmes, des formations nodulaires parfois.

Un syndrome neurologique peut être présent, se manifestant par des troubles psychiques, voire un coma ou une hémiplégie.

Du point de vue sanguin, l'éosinophilie est souvent accompagnée d'une forte hyperleucocytose, mais les éléments éosinophiles sont matures, aussi bien dans le sang que dans la moelle ; l'anémie est rare [11].

L'histologie semble assez particulière (empruntée à BOUSSER, et à HERBEUVAL et LARCAN). Il existe des infiltrats inflammatoires à prédominance de leucocytes éosinophiles ; ces lésions exsudatives disséminées s'organisent parfois en nodules granulomateux caractéristiques. Le centre de ces nodules est formé de nécrose et de fibres collagènes altérées ; il est entouré d'une couronne de cellules histiocytaires épithélioïdes, de macrophages et même de cellules géantes.

Dans les formes graves, se retrouvent également des lésions artériolaires à type d'artérite segmentaire avec rétrécissement concentrique de la lumière vasculaire due à une endartérite proliférante. Cette prolifération caractéristique porte sur l'intima ; les lésions adventicielles sont faites du même granulome que celui décrit ci-dessus.

Les lésions vasculaires font partie des formes graves et semblent manquer dans la forme curable de Zuelguer et Apt.

Cette histologie assez particulière est cependant proche de celle de la périartérite noueuse ; certaines formes chroniques du syn-

drome de Loeffler, nous le rappelons, s'en rapprochent beaucoup. Nous empruntons ces idées à F. SIGUIER qui fait la même analogie entre le syndrome de Loeffler et la périartérite noueuse.

En effet, l'atteinte cardiaque est celle de l'endocardite fibroplastique, avec également péricardite à éosinophiles, bruit de galop et insuffisance cardiaque apparemment primitive, malgré un cœur de volume à peu près normal.

SIGUIER décrit des disséminations extra-pulmonaires diverses : atteinte du péritoine, des organes génitaux, de la peau et syndrome neurologique ; il a parlé de méningite et de polynévrites à éosinophiles.

Rapprochons également de ces tableaux cliniques celui réalisé par le phénomène de *Larva migrans* ; il est formé de douleurs articulaires et musculaires, d'infiltrats pulmonaires labiles, de manifestations nerveuses et abdominales.

Notre malade, M. C... Georges, a eu au début de l'année 1964, un épisode bronchitique qui a persisté des mois. En juillet 1967, il a des douleurs articulaires et thoraciques. En février 1968, il a un œdème du bras gauche fugace et, en juillet 1968, un nouvel œdème fugace des bourses et des membres inférieurs ; quelques temps plus tard, un œdème du bras droit s'accompagne de prurit.

Nous voyons donc que, dans l'état actuel, il est difficile de se prononcer entre une collagénose disséminée à éosinophiles et un syndrome de Loeffler avec atteinte cardiaque (endocardite fibroplastique).

D. — EOSINOPHILIE ET AUTRES AFFECTIONS

Outre l'éosinophilie rencontrée dans la maladie d'Addison, intéressante sur le plan pathogénique [1], nous signalerons la présence d'éosinophilie, surtout au cours des cancers, en général épithéliaux.

L'éosinophilie est associée à une hyperleucocytose assez considérable ($100.000/\text{mm}^3$) et peut soit précéder, soit être concomitante de la découverte du cancer. Il s'agit de cancers très nécosants [5].

J.P. FINDLER signale un cas de cancer du rein avec hyperéosinophilie, et fait une revue de la littérature à propos de l'association cancer-éosinophilie.

Les tumeurs épithéliales le plus souvent en cause sont : le côlon, l'estomac, le pancréas et les bronches, surtout s'il existe des métastases hépatiques.

Le mécanisme en est mal connu ; est-ce un syndrome paraneoplasique ? J.P. FINDLER émet deux hypothèses : la première est que l'éosinophilie sanguine serait d'origine tumorale locale, par déversement des éosinophiles dans le sang. La seconde est d'origine allergique, l'allergène étant formé par les protéines libérées lors de la nécrose des cellules tumorales. Les mastocytes phagocytent ces protéines, éclatent et libèrent l'histamine qui serait le stimulant de l'éosinopoïèse.

E. — ESSAI DE SYNTHÈSE

Au cours de cet exposé, nous avons vu que des affections apparemment très différentes se traduisaient, du point de vue hématologique, par l'élévation de l'éosinophilie sanguine. Un même mécanisme peut-il être invoqué pour la distomatose ou pour la périartérite noueuse ?

La distomatose est une agression concrète, et nous avons vu dans notre introduction, avec GENTILLINI et HAZARD, quelle explication donner à l'éosinophilie sanguine.

En ce qui concerne la périartérite noueuse, quelque chose nous échappe, et nous ne voyons pas avec évidence ce qui peut provoquer l'éosinophilie. Cependant, nous l'avons souligné, certains faits sont troublants. Le syndrome de Loeffler pose des problèmes de diagnostic différentiel avec la périartérite noueuse. Le phénomène de *Larva migrans* donne des signes cliniques et radiologiques d'infiltrats pulmonaires, mais on connaît la cause de ce phénomène dans la plupart des cas.

L'allergie est un mot qui revient souvent lorsqu'on côtoie les éosinophiles. Cette allergie peut même venir du tabac [19].

Les phénomènes allergiques peuvent expliquer bien des choses : allergie spécifique à un parasite ayant une migration tissulaire, allergie à un médicament ou à un toxique, allergie due au terrain chez l'asthmatique.

Ces divers allergènes agissent-ils dans les collagénoses et dans les cancers ? Le tractus digestif est rempli d'îlots éosinophiles ; or, ces infiltrations peuvent disparaître en cause de jeûne ou de carence protidique [6].

Nous pouvons dire qu'il faut des protéines pour entraîner une réaction éosinophilique, et l'on peut penser que l'allergène est une protéine.

La dégradation des protéines se rencontre dans tous les domaines que nous avons étudiés, de l'asthme aux collagénoses, et dans les cancers, comme nous l'avons déjà signalé. L'allergène est-il la même protéine, dans tous les cas ?

Un gène anormal est-il responsable de la production d'une protéine ayant les caractéristiques de l'allergène ? Autant de questions qui restent posées.

Pour conclure, nous ajouterons que l'état de santé de M. C... Georges a été transformé par le Purinéthol à la dose de 1/2 comprimé par jour. Il est bien difficile de se faire une idée précise sur le mode d'action de ce médicament ; mais on est en droit de penser à la possibilité d'un mécanisme immunologique, qui pourrait expliquer l'efficacité des immuno-dépresseurs, mais ceci n'est qu'une hypothèse.

CONCLUSION

Nous avons rapporté une observation personnelle de grande hyperleucocytose avec éosinophilie importante, qui dure depuis 1962.

Nous avons montré que, chez de tels malades, il fallait orienter les recherches diagnostiques dans quatre directions :

- 1 — Tout d'abord, éliminer une maladie allergique ou toxique, ce qui est relativement facile.
- 2 — L'éventualité d'une maladie parasitaire est un point important de la discussion, et malgré des recherches parasitologiques complètes associées à des thérapeutiques d'épreuve, il faut penser au phénomène de *Larva migrans*.
- 3 — Le diagnostic de maladie sanguine est très controversé, et il semble que les rares cas de leucoses à éosinophiles ne soient en fait que des collagénoses disséminées à éosinophiles. Cependant certains auteurs acceptent la réalité du concept de leucose à éosinophiles, aiguë ou chronique, quand il existe une lignée éosinophilique fait de cellules immatures ou présentant un hiatus leucémique (cas rares).
- 4 — Le diagnostic de collagénose est le quatrième point de la discussion et, en particulier, une entité nouvelle décrite en 1956 par ENGFELDT et ZETTERSTRÖM, dont notre malade semble atteint.

Cette collagénose ressemble beaucoup à certaines formes chroniques du syndrome de Loeffler avec atteinte cardiaque :

l'endocardite fibroplastique. Nous en rapprochons également les signes cliniques du syndrome de *Larva migrans* qui peut évoluer sur un mode chronique.

- 5 — Dans un dernier chapitre, nous avons essayé de faire la synthèse de ces multiples étiologies, en invoquant de façon globale la théorie de l'allergie à une protéine endogène ou exogène, et nous avons évoqué la possibilité de mécanismes immunologiques, en nous appuyant sur l'amélioration clinique spectaculaire de notre malade, après une cure de Purinéthol, qui a dû agir comme immuno-dépresseur.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
J. BERNARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROBERT MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. BEYLOT (J.). — Diagnostic d'une hyperéosinophilie sanguine. (*Presse Médicale*, 1969, **77**, n° 9, pp. 311-314.)
2. BOUSSER (J.). — Eosinophilie et leucémie. (*Sang*, 1957, **28**, n° 6, p. 553.)
3. CHRISTENSEN (N.A.), HANLON (D.C.). — Eosinophilia of unknown cause. (*Archives of Int. Med.*, 1964, **113**, n° 1, pp. 129-134.)
4. CROIZAT (P.), GERMAIN (D.), BOTHIER (F.). — Leucémie myéloïde. (*E.M.S.*, « Sang », 1967, 13.011 BIO, p. 7.)
5. DEBRAY (J.). — Les grandes hyperéosinophilies sanguines non parasitaires. (*Entretiens de Bichat*, « Méd. », 1968, pp. 105-110.)
6. FENDLER (J.P.), TUTIN (M.) et al. — Les hyperéosinophilies au cours des cancers. Considérations à propos d'un cas au cours d'un cancer du rein. (*Presse Médicale*, 1965, **73**, n° 40, pp. 2239-2242.)
7. GENTILLINI (H.), HAZARD (J.). — Diagnostic d'une hyperéosinophilie sanguine. (*Entretiens de Bichat*, « Méd. », 1964, pp. 359-368.)
8. GENTILLINI (H.), HAZARD (J.). — Diagnostic d'une hyperéosinophilie sanguine. (*Presse Médicale*, 1968, **76**, n° 48, pp. 2279-2282.)
9. HALL (J.W.), KOZAK (M.M.) et al. — Pulmonary infiltrates. Pericarditis and eosinophilia. A unique case of the pulmonary infiltration and eosinophilia syndrome. (*The Amer. Journal of Med.*, 1964, **36**, n° 1, pp. 135-143.)
10. HARDY (W.R.), ANDERSON (R.E.). — The eosinophilic syndromes. (*Annals of Internal Medicine*, 1968, **68**, n° 6, pp. 1220-1229.)

11. HERBEUVAL (R.), LARCAN (A.) et al. — La grande éosinophilie maligne. Description anatomo-clinique et situation nosologique. (*Presse Médicale*, 1966, **74**, n° 29, pp. 1537-1541.)
12. LAVERNHE (J.), LAFONTAINE (E.) et al. — Réflexions sur l'étiologie des hyperéosinophilies sanguines. A propos d'une série de 430 observations. (*Presse Médicale*, 1966, **74**, n° 21, pp. 1077-1078.)
13. LAVIER (G.). — *E.M.C.*, « Sang », 1958, 13.009 A.10.)
14. NAIMAN (J.L.), OSKI et al. — Hereditary eosinophilia. Report of a family and review of the literature. (*Amer. J. of Human Genetics*, 1964, **16**, n° 2, pp. 195-203.)
15. PAUTRIZEL (R.), BAILENGER (J.). — Interprétation du syndrome de grande éosinophilie en fonction des techniques actuelles de diagnostic parasitaire. (*Path. et Biologie*, 1962, **10**, n° 6, pp. 493-499.)
16. PRESENTEY (B.Z.). — A new anomaly of eosinophilic granulocytes. (*Amer. J. of Clin. Pathology*, 1968, **49**, n° 6, pp. 887-890.)
17. RÉUNION D'INFORMATION SUR LES HYPERÉOSINOPHILIES. — *Presse Médicale*, 1962, **70**, n° 48, p. 2287.)
18. RIIS (P.), ANTHONISEN (P.). — Eosinophilia in peripheral blood and inflammatory exudate in non specific proctocolitis. (*Acta Medica Scandinavica*, 1964, **17**, n° 1, pp. 85-89.)
19. SCHOEN (I.), PIZER (M.). — Eosinophilia apparently related to cigarette smoking. (*The New England J. of Medicine*, 1964, **270**, n° 25, pp. 1344-1347.)
20. SIGUIER (F.). — Maladies du collagène, maladies vedettes, maladies d'avenir, maladies d'exception ? (Masson, 1957.)
21. SOULIER (J.P.). — Les grandes hyperéosinophilies sanguines. (*Presse Médicale*, 1962, **70**, n° 48, pp. 2273-2276.)
22. SPARREVOHN (Stig.). — Disseminated eosinophilic collagenosis and familial eosinophilia. (*Acta Paediatrica Scandinavica*, 1967, **56**, n° 3, pp. 307-312.)

